



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA PROFESIONAL DE NUTRICION

**EFFECTO HEPATOPROTECTOR DEL EXTRACTO
HIDROALCOHOLICO DEL *Petroselinum Crispum* “PEREJIL”
SOBRE LA CONCENTRACIÓN DEL MALONDIALDEHIDO EN
Rattus Rattus Var. Albinus TRATADO CON PARACETAMOL**

**TESIS PARA OBTENER EL TITULO PROFESIONAL DE
LICENCIADA EN NUTRICION**

AUTORA

LUCY MEREDITH RODRIGUEZ VALDERRAMA

ASESOR

DR. JORGE LUIS DIAZ ORTEGA

LINEA DE INVESTIGACION

ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES

TRUJILLO-PERU

2018

PAGINA DEL JURADO

Mg. Victoria Noriega Hurtado
Presidente

Dra. Gaby Felipe Bravo
Secretario

Dr. Jorge Luis Díaz Ortega
Vocal

DEDICATORIA

A ti Dios, por ser mi guía en cada paso e iluminar mi camino, y por estar conmigo en todo momento, a la vez por darme la fuerzas necesarias para continuar y superar obstáculos, por ser quien me ha llevado a conocer personas muy gratificantes que han sido mi apoyo y compañía durante todo el periodo de estudio

A mis queridos padres, por ser el motor fundamental en mí vida, por brindarme su apoyo y amor incondicional, por su perseverancia para guiar mi camino y lograr hacer de mí una persona de bien, y exitosa, inculcarme con valores, por los sacrificios que juntos hemos pasado, y por ser los mejores padres cada día.

A mi hermano, por su comprensión, sus consejos, la motivación y por enseñarme a ser perseverante para lograr mis sueños y no dejarme caer nunca.

A ti papa Santos, quien desde el inicio de mi vida estuvo presente, por todo el amor que me brindaste, porque siempre admiré su fortaleza, su sencillez, sus logros que eran dignos superación y sé que desde el cielo me guía, siendo mi ángel y es la persona que siempre llevo en mi corazón.

A mi mama María, tíos, primos, amigos personas que de una u otra manera han contribuido para concluir con uno de mis objetivos.

AGRADECIMIENTO

A Dios porque de su mano todo es posible, que fue mi apoyo para continuar y no dejarme caer ante las adversidades.

A mis amados padres, quienes fueron mis mayores promotores durante este proceso, quienes estuvieron incondicionalmente en todo momento brindándome su apoyo y motivación para mi formación personal y académica

A mi hermano, a quien respeto y admiro, por su perseverancia de lograr sus objetivos y luchar ante cualquier adversidad.

A papa Santos porque antes de partir me transmitió lo más valioso sus enseñanzas para poder superar cualquier obstáculo que se me presente en la vida.

Al Dr. Jorge Luis Díaz Ortega por asesorarme a lo largo de la tesis, quien con mucha perseverancia, paciencia, afecto y apoyo me ha brindado su tiempo necesario para guiarme y enseñarme a alcanzar un logro deseado y de garantizar el éxito de mi trabajo.

DECLARATORIA DE AUTENTICIDAD

Yo Lucy Meredith Rodríguez Valderrama con Documento nacional de identidad N° 73430989 a efecto de cumplir con las disposiciones vigentes consideradas en el Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad César Vallejo, Facultad de Ciencias Médicas - Escuela de Nutrición , declaro bajo juramento que toda la documentación que acompaño es veraz y auténtica.

Así mismo, declaro también bajo juramento que todos los datos e información que se presenta en la presente tesis son auténticos y veraces.

En tal sentido asumo la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión tanto de los documentos como de información aportada por lo cual me someto a lo dispuesto en las normas académicas de la Universidad César Vallejo.

Trujillo, Diciembre 2018

Lucy Meredith Rodríguez Valderrama

PRESENTACIÓN

Señores miembros del Jurado:

En cumplimiento del Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad César Vallejo presento ante ustedes la Tesis titulada Efecto Hepatoprotector del extracto hidroalcohólico del *Petroselinum Crispum* “Perejil” sobre la concentración del Malondialdehído en *Rattus rattus Var Albinus* Tratado con agente Hepatotóxico , la misma que someto a vuestra consideración y espero que cumpla con los requisitos de aprobación para obtener el título Profesional de Nutrición.

La Autora

ÍNDICE

DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTO.....	iv
DECLARATORIA DE AUTENTICIDAD	v
PRESENTACIÓN	vi
ÍNDICE.....	vii
RESUMEN	viii
ABSTRACT	ix
I. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Realidad Problemática	1
1.2. Trabajos Previos	3
1.3. Teorías relacionadas al tema.....	6
1.4. Formulación del Problema.....	12
1.5. Justificación del estudio.....	12
1.6. Hipótesis.....	13
II. MÉTODO	14
2.1 Diseño de Investigación.....	14
2.2 Variables, Operacionalización	14
VARIABLE.	14
2.3 Población y muestra	16
2.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS, VALIDEZ Y CONFIABILIDAD.....	17
2.5 MÉTODOS DE ANÁLISIS DE DATOS.....	21
2.6 Aspectos éticos	22
III. RESULTADOS	23
IV. DISCUSIÓN	25
V. CONCLUSIONES	29
VI. RECOMENDACIONES.....	30
REFERENCIAS.....	x
ANEXOS.....	xiv

RESUMEN

El presente trabajo de investigación se realizó con la finalidad de determinar el efecto hepatoprotector del extracto hidroalcohólico del *Petroselinum Crispum* “Perejil” sobre la concentración del malondialdehído en *Rattus rattus var vlbínus* tratado con agente hepatotóxico. Se empleó un diseño de estudio analítico, transversal, prospectivo y experimental. Material: *Rattus rattus var albinus* machos adultos. Métodos: Se utilizó 15 ratas de 2 a 3 meses de edad, con pesos entre 200 y 300 gr. El grupo control negativo estuvo formado por 5 especímenes machos a los que se le suministró una dosis diaria por sonda orogástrica de suero fisiológico (0.6 ml) por 10 días a las 4:00 pm además de una alimentación normocalórica, el grupo control positivo (Paracetamol) estuvo conformado por 5 especímenes al que se le administró una dosis diaria de paracetamol (400 mg/kg) por sonda orogástrica por 10 días a las 4:00 pm, y finalmente el grupo experimental (Perejil- Paracetamol) estuvo distribuido por 5 especímenes que se le administró por sonda orogástrica una dosis diaria de paracetamol (400 mg/kg) y una hora después se le administró extracto hidroalcohólico de *Petroselinum Crispum* una dosis de 400mg/kg con una determinación de 20°C brix.. Al término del período experimental a los días correspondientes, los animales fueron sacrificados, previamente anestesiados con ketamina a la dosis 1000mg/kg p.c por vía intraperitoneal, luego se procedió a extraer el órgano de interés, el hígado, el cual fue recepcionado en un vaso de precipitación con suero fisiológico helado, se trituró para ser homogenizado rápidamente. Se determinó la concentración de malondialdehído (MDA), utilizando el método colorimétrico basado en la reacción del MDA con el ácido 2-tiobarbitúrico (TBA). La concentración de MDA en el grupo control fue de $0.19 \pm 0.16 \mu\text{mol/L}$, grupo positivo (Paracetamol) de $1.97 \pm 0.80 \mu\text{mol/L}$ y grupo experimental (Paracetamol + perejil) $0.62 \pm 0.28 \mu\text{mol/L}$, diferenciándose estadísticamente significativa entre todos los grupos $p < 0,001$ —a través de la prueba Kruskal-Wallis. El estudio concluye que *Petroselinum Crispum* posee efecto hepatoprotector en la toxicidad hepática inducida por paracetamol en *Rattus rattus var albinus*.

Palabras clave: *Petroselinum Crispum*, hepatotoxicidad, malondialdehído

ABSTRACT

The present research work was carried out in order to determine the hepatoprotective effect of the hydroalcoholic extract of *Petroselinum Crispum* "parsley" on the concentration of malondialdehyde in *Rattus rattus Var Albinus* treated with hepatotoxic agent. An analytical, cross-sectional, prospective and experimental study design was used. Material: *Rattus rattus Var Albinus* adult males. Methods: We published 15 rats from 2 to 3 months of age, with weights between 200 and 300 gr. The negative control group consisted of 5 male specimens, given a daily dose by an orogastric tube of saline solution (0.6 ml) for 10 days at 4:00 p.m. In addition to a normocaloric feed, the positive control group (paracetamol)) consisted of 5 specimens that were administered a daily dose of paracetamol (400 mg / kg) by orogastric tube for 10 days at 4:00 pm, and finally the experimental group (Parsley-Paracetamol) was distributed by 5 specimens The administration by orogastric tube and the dose of paracetamol (400 mg / kg) and the hour after the administration of hydroalcoholic extract of *Petroselinum Crispum* at a dose of 400 mg / kg with a resolution of 20 ° C brix. experimental to the corresponding days, the animals were sacrificed, anesthetized with ketamine at the dose 1000mg / kg bw intraperitoneally, then processed to extract the organ of interest, the liver, which was received in a beaker with physiological saline frozen, it was crushed to be homogenized quickly. The concentration of malondialdehyde (MDA) was determined, using the colorimetric method based on the reaction of MDA with 2-thiobarbituric acid (TBA). The concentration of MDA in the control group was $0.19 \pm 0.16 \mu\text{mol} / \text{L}$, positive group (Paracetamol) of $1.97 \pm 0.80 \mu\text{mol} / \text{L}$ and experimental group (Paracetamol + Parsley) $0.62 \pm 0.28 \mu\text{mol} / \text{L}$, statistically differentiating one from the other time between all groups $p < 0.001$ through the Kruskal-Wallis test. The study concludes that *Petroselinum Crispum* has a hepatoprotective effect on hepatic toxicity induced by paracetamol in *Rattus rattus var albinus*

Key words: Petroselinum Crispum, hepatotoxicity, malondialdehyde.

I. INTRODUCCIÓN

1.1. Realidad Problemática

En el Perú, los padecimientos más comunes son del hígado, y siguen liderando dentro de las cinco primeras causas de mortalidad según reportes del año 2013, así como lo manifiesta MINSA, además en el departamento de La Libertad ocupando el octavo lugar causa de muerte, estadísticamente 4.2% del total de mortandad ¹.

Las enfermedades hepáticas son de gran preocupación dentro de Latinoamérica, asimismo, ocurre en el resto del mundo. De acuerdo a los datos omitidos por el Centro Latinoamericano y Caribeño de Demografía (CELADE) en el año 2014, las enfermedades hepáticas están ubicadas dentro de las 20 principales causas de muerte, ya que por cada 10.000 habitantes se reportan 1.385 casos anuales².

Dentro de nuestro contexto, para Hernández, Valero y Gil, las enfermedades hepáticas son parte de un problema de salud a nivel mundial por ende, genera impactos notables, todo ello a motivo que el hígado se encarga de efectuar una cantidad de funciones que lo convierten en vulnerable frente al ataque de ciertos compuestos químicos que son consumidos diariamente, diversas sustancias tóxicas (el humo emanado de un cigarrillo), ozono, radiaciones electromagnéticas y algunos medicamentos tales como el paracetamol, los cuales pueden repercutir negativamente en el organismo debido a la generación de radicales libres, alterando carbohidratos, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, y por ende, deteriorar significativamente las membranas plasmática, específicamente ello se ve reflejado a través del daño hepático³.

Actualmente, de acuerdo a Romero et al⁴, las enfermedades hepáticas dentro de nuestra sociedad van aumentando cada vez más. La principal es la Hepatitis, sin embargo, existen otras enfermedades hepáticas colestásicas, las cuales son de carácter crónico y, al final, pueden convertirse en una cirrosis hepática. Los síntomas que son característicos de dichas enfermedades son principalmente la ictericia, la

colestasis, el incremento de volumen del hígado, la hipertensión portal, la ascitis, la encefalopatía hepática y la insuficiencia hepática, es necesario destacar que los pacientes que poseen este tipo de enfermedades encuentran limitaciones significativas habilidades intelectuales y físicas, como lo que sucede con la denominada encefalopatía hepática. Por ende, es imprescindible hacer uso de la mayor cantidad posible de intervenciones terapéuticas con la finalidad de prevenir la fatal decisión de efectuar trasplantes del hígado.

De acuerdo a Giraldo, la ingesta de antioxidantes que se encuentran dentro de los alimentos puede considerarse como un factor de protección, promoviendo un estilo de vida saludable. A partir de dichos puntos a considerar se infiere que los alimentos que posean en su composición química antioxidantes pueden ser utilizados como un medio de prevención frente a la hepatotoxicidad generada el consumo de ciertos fármacos, así como el acetaminofén, la que su recorrido patogénico interviene necesariamente en la realización de radicales libres a la vez también en la modificación del medio antioxidante a la altura hepática ⁵.

La toxicidad hepática de acuerdo a Pinillo que es inducida por medicamentos, drogas y su constante atropello de sustancias herbolarias de la medicina alternativa son un problema relevante que afecta a la salud pública, ello indica ya que su incremento es mayor por parte de los usuarios y prestaciones de la salud incluyendo establecimientos normalizados que van adquiriendo enfermedades involucradas con estas causas⁶.

El uso de la medicina alternativa ha ido avanzando y aumentando a nivel mundial. En el Perú, de acuerdo al Minsa¹, el uso de la medicina alternativa en cuanto a porcentajes va desde un 30 a 70% , de tal modo que en la investigación propia de un hospital de Lima se dio a conocer que 70% poseen conocimientos sobre la terapia alternativa y en un estudio similar de provincia, reportó que el 40,4% tienen entendido de que manera se efectúa la terapia alternativa y solo el 33% la han utilizado. Gran variedad de productos naturales son utilizados en la cura de enfermedades hepáticas, de las cuales incluye mucho para el tratamiento el denominado "*Petroselinum Crispum*" ⁷.

El perejil (*Petroselinum Ccrispum*) es un vegetal que posee entre sus componentes apiína y flavonoides, los cuales dotan a este alimento diurético y antioxidante; asimismo, posee un aceite esencial valioso en apiol y miristicina, lo cual genera propiedades emenagogas (estimula la menstruación) y vasodilatadoras. De acuerdo a la OMS, posee vitaminas A, C y E, fósforo, hierro, calcio y azufre. Gracias a la composición antioxidante de este alimento, puedan ser utilizados para prevenir la hepatotoxicidad que es causada por algunas drogas, como el paracetamol, en cuyo mecanismo patogénico intervienen precisamente por un lado la producción de radicales libres y por otro la alteración del sistema antioxidante a nivel hepático⁸.

El perejil, para Bowe et al⁹, se denomina científicamente *Petroselinum crispum*, es una hierba nativa de la región. Forma parte de la familia Apiaceae y es una especie de *Petroselinum*, los compuestos fenólicos del perejil son responsables de la actividad antibacteriana y antioxidante dentro del organismo. La actividad antioxidante de esta hierba en términos de B-caroteno tiene una capacidad de blanqueo y una actividad de eliminación de radicales libres. Ochoa, González y Viso¹⁰, el perejil contiene flavonoides tales como la apiina y la luteolina, y su aceite esencial contiene apiol y miristicina. A este vegetal(perejil) específicamente en su aceite se le han atribuido propiedades terapéuticas, relacionado con la mejora sobre las enzimas de la función hepática, la antioxidación, la peroxidación anti-lípidos que mejora la desintoxicación y la protección contra el agotamiento del glutatión contra la hepatotoxicidad inducida por el alcohol y el estrés oxidativo.

1.2. Trabajos Previos

Veloz¹¹, realizó un estudio que consiste en tomar en cuenta la actividad hepatoprotectora del en *Petroselinum Crispum*, *Rattus rattus var albinus* sometidos a hepatotoxicidad por paracetamol, dicho estudio fue de carácter experimental en el que se tomó en cuenta a 9 ratas, que estuvieron distribuidas en tres grupos: A, denominado control positivo, el cual fue acetaminofén junto con silimarina, B, denominado control negativo, viniendo a ser acetaminofén más perejil, llamado blanco, debido a que no se realizó ningún tratamiento. Se pudo evidenciar la existencia de complejos secundarios tales así como flavonoides, alcaloides, triterpenos y compuestos fenólicos en demasía dentro del Perejil. Asimismo, se pudo

determinar la actividad hepatoprotectora, ya que al grupo que se le fue administrado el extracto etanólico de perejil se logró encontrar un 10% de daño hepático.

Youvera¹², posee la investigación denominada efecto protector del extracto acuoso y etanólico de las hojas de *Petroselinum Crispum* “perejil” en la hepatotoxicidad trabajadas con ratas, el cual tuvo como finalidad afirmar que si es un agente hepatoprotector el extracto de las hojas de *Petroselinum Crispum* “Perejil” frente al daño hepático inducido por izoniazida en dicho grupo de estudio para lo cual, se trabajó con 24 especímenes de raza Holtzman distribuidas en 4 grupos denominado A al grupo control, B al grupo que se le administro el fármaco 50mg/kg, C al grupo que se le administra similaria 200 y D al grupo que se le administra similaria 200mg/kg y perejil 160mg/kg. Este reglamento fue por 14 días. Se determinó el agente protector a través de análisis clínico, bioquímico y morfológico, teniendo como resultados que el peso del grupo B disminuyo en cuanto a sus pesos (16,41+/- 17,94 gr). En el grupo D al comparar con los demás grupos se evidencia que no hay mucha significancia al decir que el perejil es un agente protector.

Olivares¹³, presento la investigación que lleva por nombre Efecto protector del extracto acuoso de las hojas de *Petroselinum Crispum* “Perejil” en la toxicidad hepática inducida por rifampicina en ratas, la cual posee como objetivo establecer el efecto protector del extracto acuoso de las hojas de *Petroselinum Crispum* “Perejil” en la toxicidad hepática inducida por rifampicina en ratas Holtzman hembra, por lo que se utilizó como muestra a 24 ratas de raza Holtzman hembra, y fueron divididas, aleatoriamente, en 4 grupos: A, que fue el grupo control, B al que se le aplicó rifampicina 100 mg/kg, C, el grupo al que se le aplico silimarina 200 mg/kg y rifampicina 100 mg/kg y grupo D, a quien se le dio boldo 160 mg/kg y rifampicina 100 mg/kg. Dicho protocolo se realizó por 14 días, obteniendo como conclusión que el extracto acuoso de las hojas de *Petroselinum* posee efecto protector en la toxicidad hepática inducida por rifampicina en ratas Holtzman hembra.

Ochoa et al¹⁴, desarrollaron una investigación con el objetivo de determinar el efecto hepatoprotector del extracto hidroalcohólico de *Petroselinum Crispum* (Mill.) A.W. Hill (Perejil) sobre la inducción crónica de hepatotoxicidad con etanol en ratas

albinas Holtzman jóvenes, fue un estudio transversal, analítico y experimental. Se realizó inducción crónica de hepatotoxicidad con etanol al 20% por 3 meses. Los grupos fueron: Blanco, Control Negativo recibió etanol 20%, Control Positivo etanol 20% y silimarina 25mg/kg y Tratamiento recibió etanol 20% y extracto hidroalcohólico *Petroselinum crispum* 150mg/kg. Se realizaron exámenes bioquímicos (sangre) y anatomopatológicos (hígado). Se llegó a la conclusión que el extracto hidroalcohólico de *Petroselinum Crispum* (Mill.) A.W. Hill con nula evidencia hepatoprotectora sobre la inducción crónica de hepatotoxicidad con etanol a las dosis evaluadas. Son necesarios más estudios.

Troncoso¹⁵, llevó a cabo un estudio en Perú para precisar la finalidad de agente antioxidante y efecto hepatoprotector que posee el *Petroselinum Crispum* en la que se puede evidenciar un favorable resultado del agente hepatoprotector ante el fármaco hepatoprotector (FHP), entre la administración dañina del acetaminofén, evaluado las TBARS ($p < 0,001$, $p = 0,000$, prueba Kruskal-Wallis) dio como resultado afirmando que si se logra una significancia estadísticamente en los grupos trabajados. Histopatológicamente, se evidencio signos de daño hepático ocasionando muerte patológica de células, con la administración de este fármaco (acetaminofén) y en el grupo al que se administró además fármaco hepatoprotector (FHP), no encontrando hallazgos con muchos cambios mayores que en el grupo tratado además con perejil.

León¹⁶, en su estudio tuvo como objetivo afirmar que el extracto de *Petroselinum Crispum* si es hepatoprotector. Su metodología se basó en un modelo insuficiencia hepática inducida por paracetamol en *Rattus rattus Var Albinus*. De lo cual utilizo 40 especímenes de *Rattus rattus Var Albinus*, fueron distribuidas aleatoriamente en 5 grupos. Grupo blanco, grupo control, grupo Experimental I (150 mg/kg de perejil seguido de la administración del agente hepatotóxico) grupo patrón (100 mg/kg de similaria luego de la administración) y el grupo Preventivo (perejil antes de la inducción). Lo primero que se hizo fue determinar valores importantes de transaminasas basal GPT, después se administró acetaminofén (1g/kg p.c/día). Por 3 días vía oral a los grupos: Control, Experimental, y patrón, después se realizó al termino de 10 días exámenes de GPT, al grupo preventivo se le administro *Petroselinum Crispum* al 10% (150 mg/kg p.c) después se le administro el fármaco hepatotóxico (paracetamol) controlándose los niveles de GPT. Este también logro a

realizar un análisis hepatológico del órgano de interés (hígado) de todos los especímenes. Logro encontrar que el daño causado al hígado por ese fármaco fue efectivamente el grupo que incremento significativamente los valores de GPT y ocasionar grandes cambios en anatomía, fisiología celular de los hepatocitos de *rattus rattus* . Se afirmó que el extracto infuso de perejil descendió de forma significativa los valores plasmáticos de GPT a diferencia de grupo control, patrón ($p < 0,01$), no ocasionando mucha alteración en los hepatocitos. Finalmente el extracto de *Petroselinum Crispum* tiene efecto protector hepático ante un agente hepatotóxico (paracetamol) .

Guevara A et al. 2014¹⁷, Realizaron el estudio “Efecto del infuso etanólico de *Petroselinum Crispum* sobre la insuficiencia hepática inducida en *Rattus norvegicus* var. *Albinus*”. Usaron el paracetamol 1 g/Kg/día vía oral por 3 días para inducir a ratas insuficiencia hepática. Formaron 5 grupos de 8 ratas cada uno distribuidos al azar: G1 grupo blanco, G2 grupo control, G3 Grupo experimental perejil 150 mg/Kg luego del daño hepático, G4 grupo patrón silimarina luego de la inducción, G5 grupo preventivo antes de la administración de acetaminofén. A los grupos G1, G2, G3 y G4 primero se le indujo daño hepático y a los diez días se realizaron controles de GPT, al grupo G5 primero se administró perejil 150 mg/Kg luego paracetamol, además realizaron a todos los grupos estudios histopatológico de hígado. Hallaron que la insuficiencia hepática inducido por paracetamol fue mayor en los grupos control evidenciando aumento de valores de GPT y mayor alteración en células hepáticas, el perejil disminuyó significativamente los niveles de GPT y menor daño en los hepatocitos, Concluyen que el perejil posee efecto hepatoprotector en ratas frente a la inducción de insuficiencia hepática por paracetamol.

1.3. Teorías relacionadas al tema

De acuerdo a lo mencionado por Guevara, el paracetamol se caracteriza por ser un analgésico que viene usándose desde hace medio siglo, considerándose como un medicamento eficaz, a pesar del daño que puede producir al hígado, por ende, se documentó desde 1966 información que a la actualidad se ha ido incrementando¹⁷. Hoy en día de acuerdo al Centro de Toxicología de Veracruz la toxicidad es el origen fundamental de mortandad en muchos países. El pronóstico que posee se encuentra

vinculado a la oportuna identificación de su ocurrencia lo que permite el inicio de las medidas terapéuticas específicas en forma temprana y adecuada¹⁸.

La cantidad de paracetamol varía entre 10 y 15 mg/kg en niños y en cuanto a las cantidades aplicadas en adultos, oscila entre 250 y 1000 mg, siendo la dosis máxima 80 mg/kg en niños y 4 g en adultos durante un día. La cantidad tóxica mínima es de 150 mg/kg para niños y 10 g para adultos, esta dosis puede presentar diferentes alteraciones y variaciones en cuanto a los basales de glutatión, así como diferentes características. El paracetamol que es ingerido por vía oral logra absorberse con facilidad, llegando a concentraciones plasmáticas a las 2 horas de su administración. La concentración sérica de carácter terapéutico varía entre 10 y 20 µg/mL, siendo su vida en promedio de 2 a 4 horas¹⁸.

De acuerdo a lo propuesto por Sisamon, el paracetamol es sulfatado y glucoronizado en el hígado llegando a un 90%, asimismo, es eliminado por medio de vías urinarias. Del 10% que queda, el 5% es eliminado directamente por los riñones y porcentaje restante se metaboliza por medio del citocromo P450. Las subfamilias CYP2E1, 1A1 y 3A4 que forman parte de este citocromo transforman al paracetamol en N-acetil-p-benzoquinonemina, un metabolito intermedio, pero que posee como característica el tener una reactividad alta y electrofílico¹⁹. Ello va unificándose covalentemente a macromoléculas del hepatocito, dando paso al estrés oxidativo, necrosis hepatocelular e inflamación. Posteriormente, todo ello es procesado y mezclado con glutatión, teniendo como resultado la cisteína y mercaptano, que no son tóxicos. Ortiz et. Al ²⁰. Al producirse esa ingesta alterada de paracetamol, es decir excede las cantidades adecuadas generando una sobredosis, las otras vías se saturan y una proporción mayor del medicamento es direccionada a la vía del citocromo. Cuando las reservas de glutatión hepático descienden en un 30 % o menos, el equilibrio se tergiversa y el NAPQI libre llega a intoxicar al hepatocito por medio de un enlace covalente al locus neutrofílico en ciertas proteínas intracelulares, generando evidentemente necrosis¹⁹.

Para Troncoso et. Al ^{15, 20}, es válido determinar que el uso prolongado de paracetamol o en el caso de una sobredosis, traen consecuencias negativas como el daño hepático y nefropatía, debido al incremento de un metabolito produciendo oxidación en el hígado y el riñón, incluso puede ocasionar la muerte celular al acoplarse a proteínas

que dentro de su composición sea de azufre. La toxicidad hepática puede disminuir gracias a la administración de N-acetilcisteína, pero dicho “antídoto” no produce los mismos efectos en el riñón²¹. La toxicidad va en incremento cuando se encuentran presentes inductores del citocromo P450, con fármacos que están al asecho de ser partícipes en la conjugación del paracetamol, favoreciendo de esa manera a la formación de los metabolitos tóxicos, sobre todo cuando las reservas de glutatión se encuentran reducidas, por ejemplo en el caso del alcoholismo y la malnutrición¹⁹.

La hepatotoxicidad para Díaz²², es provocada por el consumo superado de paracetamol y puede establecerse en relación a los criterios establecidos por la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas y el Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos de la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos (FDA); dichos criterios antes mencionados suponen la elevación de las transaminasas más de tres veces siempre y cuando estén por encima de su límite normal superior y dos veces en el caso de la fosfatasa alcalina, asimismo, no debe existir vinculación a síntomas tales como la elevación tres veces más que el límite superior normal de las transaminasas; elevación mayor de cinco veces el límite superior normal de las transaminasas con o sin síntomas y el incremento de las bilirrubinas más de dos veces el valor normal.

El inicio del estrés oxidado inicio al existir un descontrol entre la actividad que genera radicales libres y la que genera eliminación de ello mismo, y puede aumentar la creación dando como resultado de la oxidación con disminución de mecanismo endógenos de protección antioxidante.

Los radicales libres de oxígeno (RLO) pueden fácilmente oxidar a las proteínas, aunque su objetivo mayor son los lípidos. El resultado de estas moléculas oxidadas tiene efectos negativos justamente en el metabolismo celular. Los ácidos grasos presentes en las membranas celulares son sensibles al ser embestida por RLO generando una peroxidación lipídica. Estos peróxidos continúan su oxidación hasta logran transformarse en aldehídos, estimulando a la formación y manifestación de genes de colágenos en los fibroblastos, mostrando como resultado final una fibrosis hepática que terminara como una causa principal en cirrosis²³.

El perejil de acuerdo a Troncoso²³, es propio de la clase de las dicotiledóneas, la cual es una planta herbácea, bienal, de 40 a 60 cm de altura, rústica, glabra y aromática, a su alrededor se encuentran conductos secretores que forman una mezcla de esencia y resina, las hojas están parecen tener forma de rosetas. Son numerosas, brillantes y de forma triangular. El limbo de las hojas inferiores es pinnatisecto, con segmentos ovales, incisos y dentados. A diferencia de las hojas superiores, las cuales se forman por 3 segmentos enteros y lanceolados, las hojas son más o menos rizadas, según los cultivares ¹⁴.

Para Hong, Yeah, Chang y Hu, M, el *Petroselinum crispum* (Mill.) Fuss (*P. sativum* Hoffm.), familia Apiaceae (= Umbelliferae), es una planta herbácea bianual, lo cual indica ser una planta de temporada, de origen geográfico ubicado dentro del área mediterránea, sin embargo puede ubicarse muy bien en baldíos de Europa cuyo cultivo conocido desde muchos años atrás, puede expandirse hasta casi todas las regiones de clima templado del mundo, debido a sus propia des culinarias es significativo en la cocina de muchos países. Esta planta además presenta beneficios terapéuticos, por cual hace que se emplee en la medicina, desde la antigüedad, fue más empleado en demasía por la población Alemana, país donde también sus regiones la cultivan. La planta puede crecer hasta lograr una altitud entre 30 y 80 cm, además de poseer una raíz central larga, cilíndrica crónica, dándole una forma anillada en la parte más alta, sus hojas son de forma triangular, están divididas siendo las inferiores largamente pecioladas y las superiores con peciolo corto²⁴.

De acuerdo a las investigaciones de la propiedad antioxidante que forma parte de la droga y el aceite esencial, se han establecido por medio de ensayos in vitro que existe una correlación presente en la actividad antioxidante y flavonoides dentro de los extractos preparados con órganos propios de la planta. Asimismo, se confirmó el aporte trascendental del aceite esencial en el efecto captador de radicales libres. De acuerdo a otra investigación en donde se toma el aceite esencial obtenido de frutos, rico en miristicina (44%), se determinó la presencia antioxidante dentro de sus componentes. Dicho aceite posee además alfa-pineno (15.5%), apiol (12.1%), beta-pineno (11,7) y beta-felandreno(2.9%). Se comprobó también las propiedades etanólicas de las hojas , las cuales reducen considerablemente el estrés oxidativo inducido por D-galactosa y que se encuentran presentes en zonas del cerebro del ratón,

y pueden efectuar una protección en tono al posible daño oxidativo mitocondrial¹³. Arribando a la conclusión que los beneficios de esta sustancia frente al riesgo de padecer alguna enfermedad cardiovascular, hepático, se ha vinculado con sus posibles efectos sobre la homeostasis.

A partir de ensayos in vitro se ha puesto en manifiesto que el extracto acuoso de hojas de perejil tiene propiedades de carácter antiagregantes, ello quiere decir que inhibe la forma dosis dependiente que es inducida por trombina, colágeno, epinefrina y ADP, estos ensayos generados con el mismo extracto se comprobó una prolongación de alto impacto del tiempo de sangrado frente al grupo de control. Esta prolongación se obtuvo además con ácido acetil salicílico, el cual tiene a su bien conocidas propiedades antiagregantes.

De acuerdo a Yanavilca et al ²⁵, son hierbas que contienen mucho aroma, en este grupo se encuentra el *Petroselinum Crispum*, posee en gran cantidad fotoquímicos, en su mayoría contiene una barrera de protección para las células sanas y normales evitando que sean dañinas (cancerosa). La medicina habitual el perejil es empleado por la peculiaridad de ser laxante, además de atribuirle algunos aceites volátiles siendo estos reconcentrados en sus semillas que en su tallo u hojas. Algunos expertos manifiestan que al usar las semillas de *Petrosilnum Crispum* en preparaciones de adelgazante o laxantes, también ha sido utilizado como medicina para reducir glucosa en el torrente sanguíneo, además de ser efectivo en tratamientos gastrointestinales, estudios corroborados con ratas de investigación.

El perejil puede ser usado también con fines terapéuticos, como relajante muscular, diurético, carminativo, expectorante, reumatoide, antibronquial, laxante y vasodilatador. Tiene una historia muy extensa en sus utilidades como digestivo, inflamaciones, tratamiento para el riñón, por ser anticoagulante, por ser una planta con capacidad antioxidante le atribuye muchos usos medicinales¹³. Además cabe mencionar que el perejil contribuye a la recuperación de la salud es importante tomar en cuenta que por poseer componentes químicos, en varios estudios toxicológicos mencionan que el apiol y miristicina componente propios que posee el perejil son dañinos si es consumido en cantidades elevadas.

Autores que mencionan en sus investigaciones el efecto hepatoprotector a las propiedades antioxidantes del perejil, son las mismas que se encuentran vinculadas afirmando el contenido de flavonoides, que están dentro del grupo de polifenoles. El poder antioxidante que posee, están vinculadas con las especies reactivas de Oxígeno. Son normalmente producidas en el metabolismo celular, debido a la reactividad, la acumulación de EROS va más allá de las necesidades inmediatas de la célula, logrando perjudicar la arquitectura e integridad funcional, ocasionando la degeneración del daño mitocondrial, proteínas, ADN y de las grasas. Las células poseen una intrincada red de mecanismos de defensa para neutralizar el exceso de EROS y reducir el estrés oxidativo, aun así algunos tejidos son vulnerables. Es por eso que es suma importancia incluir en nuestro consumo habitual y sobre todo dieta normal alimentos antioxidantes²⁰.

Ochoa et al, 2004. Manifiesta que los antioxidantes naturales que la sociedad en su mayoría conoce son el ácido ascórbico (Vitamina C) y la E(α -tocoferol) , asimismo de los carotenoides, se logró evidenciar que los compuestos fenólicos puedes además cumplir el rol de agentes antioxidantes, esto dependerá básicamente de su forma molecular , proporción, y ubicación de sus grupos hidroxilo. Los flavonoides pueden llegar a tener mucho más capacidad antioxidante que el ácido ascórbico en unas 20 veces más y en cuantía de 50 veces más que la vitamina E. Se le adiciona otro estudio manifestando que los flavonoides recupera la función de la vitamina C, incrementando mejor la absorción y resguardándola de una oxidación¹⁴.

Para determinar la dimensión de peroxidación lipídica difícil ya que los productos que genera son sustancias reactivas y de una vida muy corta. Es por eso que se determinan los productos de la degeneración del metabolismo de la peroxidación lipídica, así como los isoprostanos, isómeros de la prostaglandina que son generados de los ácidos araquidónicos, mediante una vía metabólica catalizada por radicales libres, siendo estas eliminadas por la orina. Siendo fundamental, distintos aldehídos reactivos que son creados por la disgregación de peróxidos lipídicos que se encuentran en el suero siendo elementos de cuantificación. El malondialdehído (MDA) es el aldehído más significativo obtenido en dicha degradación y también el más cuantificado²².

Díaz²², en su trabajo “Métodos para medir el daño oxidativo” afirma que para medir compuestos que reaccionan con el TBA se encuentra establecido en base a la reacción del tiobarbitúrico con el malondialdehído (MDA), resultado del desdoblamiento de los hidroperóxidos, dándose así un color susceptible de ser medido directamente. Su análisis es usado por su buena practicabilidad y sencillez, por lo que es recomendable el uso de procedimientos fluorométricos o cromatográficos.

1.4. Formulación del Problema

Por lo expuesto anteriormente se plantea el siguiente problema ¿Cuál es el efecto hepatoprotector del extracto hidroalcohólico de *Petroselinum Crispum* “Perejil” sobre la concentración del Malondialdehído en *Rattus rattus Var Albinus* tratado con paracetamol?

1.5. Justificación del estudio

La hepatotoxicidad que es causado por un fármaco o fármacos es un problema hoy en día de salud pública que abarca a nivel nacional y mundial, ya que las incidencias incrementadas por casos que se van manifestando por automedicación y las dosis de uso indiscriminado, liderando así con una taza alta de consumo el paracetamol. Esto indica que al no existir investigaciones locales, regionales y la carencia y estudios no actualizados a nivel nacional, así como tampoco existe el registro de los casos o usuarios que reporten el uso excesivo del paracetamol, fue esto que me motivo a realizar con éxito la presente investigación.

Hoy en día usan como medicina alternativa complementaria aquellos que brindan muchos beneficios. Tal que el *Petroselinum Crispum* “Perejil” posee propiedades que le atribuyen por ello es de gran utilidad como tratamiento en un daño hepático causado por agentes como fármacos, gracias a su accesibilidad económica en un costo muy bajo, y sin causar ningún riesgo en el organismo si no es usado en grandes cantidades, además no existir rechazo ni negatividad por la población. Además que brinda una visión individualizada del usuario, y posee mejor resultado en enfermedades crónicas y terminales.

El 80% de la población mundial siendo más del 50% usan estos tipos de preparaciones en la medicina habitual, incluyendo al *Petroselinum Crispum*¹³. Sin embargo, esto se aplica sin tener ningún conocimiento de sus propiedades que brinda esta planta y en muchos de los acontecimientos sin que exista al respecto investigaciones científicas¹⁴. En esta investigación de ser los resultados satisfactorios, pienso que servirá aportando e incentivando para realizarse otros estudios de esta naturaleza tomando como base este trabajo y así seguir buscando incorporar al *Petroselinum Crispum* dentro del sistema de salud para prevenir daños que son ocasionados en el hígado por agentes tóxicos, lo cual es muy accesible y se encuentra disponible en todas las regiones del país, incluso en los mercados. Es por esto que dicha investigación busca demostrar científicamente para que se incluya como parte de la medicina y tratamientos a esta planta en todos los lugares de la población Peruana.

1.6. Hipótesis

El *Petroselinum Crispum* adquiere ese agente protector hepático ante la hepatotoxicidad inducida por acetaminofén en *Rattus rattus Var Albinus*.

1.7.OBJETIVOS

1.7.1. Objetivo General

- Determinar el efecto hepatoprotector del extracto hidroalcohólico de *Petroselinum Crispum* “perejil” sobre la concentración del Malondialdehído hepático en *Rattus rattus Var Albinus* tratado con Paracetamol.

1.7.2. Objetivos Específicos

- Determinar los niveles de Malondialdehído en el tejido hepático en el grupo Control negativo.
- Determinar los niveles de Malondialdehído en el tejido hepático del grupo control positivo (tratado con paracetamol)
- Determinar los niveles de Malondialdehído en el tejido hepático del grupo experimental (paracetamol más extracto hidroalcohólico de *Petroselinum Crispum*)

II. MÉTODO

2.1 Diseño de Investigación

Este presente trabajo de investigación será experimental (con un grupo control, control positivo y experimental).

Tipo de Estudio

Por la condición de los datos es cualitativo, por la utilización de sus variables es experimental.

Diseño experimental pre- prueba y poste prueba, con tres grupos.

G1-----	O1-----	02
G2-----X-----	03-----	04
G3-----X-----	05-----Y-----	06

G1 : grupo control de *Rattus rattus var albinus*

G2: grupo control positivo de *Rattus rattus var albinus* con alimentación normo calórica y administración de paracetamol.

G3: grupo experimental de *Rattus rattus var albinus* con agente hepatotóxico (paracetamol) y con la administración del extracto hidroalcohólico de perejil

X= Inducción de la hepatotoxicidad, con paracetamol de 400mg/kg de peso por 10 días.

Y= Extracto hidroalcohólico de *Petroselinum Crispum* 400mg/kg de peso por 10 días.

O1- O3 – O5: Concentración de TBARS (Malondialdehído) antes del tratamiento en los grupos G1- G2- G3.

O2- O4- O6: Concentración de TBARS (Malondialdehído) después del tratamiento en los grupos de estudio G1- G2- G3.

2.2 Variables, Operacionalización

VARIABLE.

Variable Independiente

Efecto del Extracto Hidroalcohólico de *Petroselinum Crispum*

Variable Dependiente

Malondialdehído

OPERACIONALIZACION

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACION AL	INDICADORES	ESCALA DE MEDICION
EXTRACTO HIDROALC OLICO DE <i>PETROSILIU M CRESPIMUM</i>	<i>Petroselinum Crispum</i> es un vegetal que posee muchas propiedades terapéuticas , ya que dentro de su composición contiene compuestos propios, así como los flavonoides , aceites esenciales lo que le atribuye ser un alimento aromático con actividad regeneradora, antioxidante , antiinflamatoria y sobre todo ser un agente protector .	Extracto hidroalcohólico o perejil	Se tenía 3 grupos: 1. Grupo control de <i>Rattus rattus aar albinus</i> , quien solo se le administró una dieta normocaloria y agua. 2. Grupo control positivo: Recibieron alimentación normocalórica y administración de paracetamol de 400mg/kg de peso por 10 días. 3. Grupo experimental de <i>Rattus rattus var albinus</i> con agente hepatotóxico (paracetamol) y con la administración del extracto hidroalcohólico de <i>Petroselinum Crispum</i>	Cualitativa nominal
MALONDIALDEHIDO	Las pruebas como índice de peróxidos, ácidos grasos libres, TBA (ácido 2-tiobarbitúrico) y compuestos volátiles se utilizan en el control de calidad de aceites, grasas y productos que	La hepatotoxicidad de evidenciará mediante la concentración de la presencia de	Malondialdehido uMol/L	Cuantitativa razón

	los contengan, las cuales proporcionan datos valiosísimos respecto al estado oxidativo y daño hepático	Malondialdehído por la Determinación de TBARS (Ácido tiobarbitúrico)		
--	--	--	--	--

2.3 Población y muestra

POBLACIÓN

La población estará constituida específicamente por todas las plantas de perejil.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Perejil que tengan características organolépticas apropiadas.
- Perejil que sean aceptables, inocuas para el consumo.
- Perejil que se cultive en el Distrito de Usquil.

CRITERIOS

- Perejil que no cultiven en la región selva del Perú.
- Perejil que no se cultive en la región Costa del Perú.
- Perejil que se encuentren en estado de deterioro.

POBLACIÓN

Constituida por 15 ratas albinas adultos, procedentes del Instituto Nacional de Salud. La cual se distribuye en 3 grupos: 5 de ellos corresponden al grupo control. 5 corresponden al grupo control positivo el que recibirá tan solo acetaminofén y finalmente 5 especímenes pertenecen al grupo experimental, que se le administrara paracetamol y extracto etanólico de perejil (brix de 15°C).

CRITERIOS DE INCLUSION

- *Rattus rattus* *var albinus* oscilaran de 3 a 4 meses de edad, cuyo peso estará entre 200- 300 gr aproximadamente.
- *Rattus rattus* *var albinus* que pretenezcan al mismo grupo

CRITERIOS DE EXCLUSION

- *Rattus rattus* *var albinus* que sufran y presenten enfermedades.
- *Rattus rattus* *var albinus* que hayan sido usadas en trabajos de investigación o trabajadas para otro fin.

MUESTRA

La muestra está básicamente en función a las características propias que requiere el estudio, para así este ser medido cuantitativamente mediante análisis de medias. Cada espécimen de *Rattus rattus* *var albinus* se asignó aleatoriamente. Finalmente el tamaño de muestra estuvo constituida por 15 ratas albinas adultas las cuales fueron distribuidas en 3 grupos de estudio, seleccionados aleatoriamente.

2.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS, VALIDEZ Y CONFIABILIDAD

Selección de muestra vegetal *Petroselinum Crispum*

- Se cortó el material vegetal, esto se llevó a cabo por la mañana para evitar, residuos de otras especies de plantas, polvo, u otros contaminantes propios de la tierra. Por lo que se evitó etiquetar las plantas con raíz. De ese modo fue trasladado para poder trabajar en Laboratorio de la Universidad Cesar Vallejo. Se tomó como prioridad la época de recolección, el estado fisiológico de la planta y además el lugar geográfico de la recolección. El material se transportó cuidando el etiquetado, se extendió sobre hojas de papel absorbente para evitar la contaminación por hongos.
- Se separaron las hojas que reunían condiciones de inocuidad, desechando materias contaminantes.

- Luego se procedió a lavar y secar para así liberar algún tipo de compuestos, materias extrañas que puedan poner en riesgo la salubridad del vegetal. Se registró el peso fresco de la muestra, para llevarlo a la estufa a 40° por 5 días, corroborando que el peso del material seco sea constante.
- Una vez seco las hojas de Perejil (*Petroselinum Crispum*), se procedió para la trituración y molienda, fue preciso tener el material completamente seco, para este proceso se necesitó de un mortero.
- Las hojas del vegetal se pulverizan fueron tamizadas (tamaño 5mm de partícula), luego fue almacenado en un frasco oscuro, donde no exista humedad, radiación de luz, hasta cuando sea necesario utilizar.

Preparación Hidroalcohólico del extracto de perejil (*Petroselinum Crispum*)

- Obtenida la muestra pulverizada y tamizada se procedió a pesar 200gr de la muestra vegetal.
- Seguido de esto se coloca en un recipiente de 100 ml de capacidad con tapa rosca color oscuro (ámbar).
- Se agregó el solvente etanol (70:30ml). Y obteniendo el preparado se procede a macerar por 7 días
- Finalmente se filtrar por gravedad (embudo/matraz), papel filtro (filtración media 20-30um).
- La solución hidroalcohólico filtrada, se lleva a concentrar en rotavapor.
- La muestra concentrada se guardo en un frasco ámbar de 250 ml de capacidad además de obtener 20 grados brix.
- Teniendo ya listo el extracto es preciso e importante conservarlo en refrigeración.

Se distribuyeron los grupos de experimentación de la siguiente manera:

Los especímenes fueron diariamente tratados por un total de 10 días cada grupo correspondiente, de acuerdo al protocolo siguiente:

Grupo control negativo: Grupo que estuvo formado por 5 especímenes machos a los que se le suministro una dosis diaria por sonda orogástrica de suero fisiológico

(0.6 ml) por 10 días a las 4:00 pm. Luego de los 10 días que se administro suero fisiológico, se sacrificó a los especímenes mediante una dosis de anestesia de ketamina (1.1.ml), y se extrajo el tejido hepático rápidamente para determinar los niveles de MDA a 532nm previo homogenizado.

Grupo control positivo (Paracetamol): Grupo que estuvo conformado por 5 especímenes al que se le administro una dosis diaria por sonda orogástrica acetaminofén (400 mg/kg) por 10 días a las 4:00 pm. Luego de los 10 días que se administrar acetaminofén, se sacrificó a los especímenes mediante una dosis de anestesia de ketamina 1000mg/kg p.c, y se extrajo el tejido hepático rápidamente para determinar los niveles de MDA.

Grupo experimental (Perejil- Paracetamol): Finalmente este grupo distribuido por 5 especímenes se le administro por sonda orogástrica una dosis diaria de paracetamol (400 mg/kg) y una hora después se le administro el extracto hidroalcohólico de perejil por 10 días a las horas de 4:00 pm y 5:00 pm. Luego de los 10 días que se administró acetaminofén y extracto hidroalcohólico de *Petroselinum Crispum* una dosis de 400mg/kg con una determinación de 20°C brix., se sacrificara a los especímenes mediante una dosis de anestesia de ketamina 1000mg/kg p.c , y se extraerá el tejido hepático rápidamente para determinar los niveles de MDA.

Determinación de la concentración de malondialdehído.²

Fue más factible usar el método colorímetro demostrando que la reacción de MDA con al ácido 2-tiobarbitúrico (TBA) forma aductos cromógenos y fluorescentes de MDA -2TBA muy notorios y definidos para poder cuantificar por espectrofotometría de absorción.

Obtención de la muestra

El sacrificio de los especímenes fueron por decapitación, anticipadamente anestesiados a una dosis de 1,1ml de ketamina, por vía intraperitoneal, luego de unos 15 minutos del efecto se procede a extraer el órgano de interés (el hígado), fue

recepcionado en un vaso de precipitación con suero fisiológico helado, se tritura para ser homogenizado. Todo el proceso se realiza en hielo.

Procesamiento de la muestra

Los 3 grupos de experimentación procede a continuación de esta forma:

Los especímenes se sacrificaron previamente anestesiados con ketamina, una dosis de 1000ml/kg p.c por vía intraperitoneal. Después de 15 a 20 minutos cuando hace efecto el fármaco, se colocaran los especímenes en una superficie plana, específicamente una tabla lisa, serán abiertas colocando alfileres en las cuatro patas, luego se procedió a rasurar todo el abdomen para hacer la incisión adecuadamente, después se procedió a extraer el órgano de interés (el hígado), el cual fue recepcionado en un frasco de 50 ml de capacidad con suero fisiológico a 5°C para evitar la descomposición, se retiró cuerpos extraños (grasa adherente, tejidos de otros órganos), luego se trituró en un homogenizador “Tissue- tearor” y puestos en un frasco previamente refrigerado, posteriormente se centrifugo a 6000 rpm durante 10 minutos se retiró 1 µl del sobrenadante usando una micropipeta 100 µl y se coloco en un tubo de ensayo con rosca luego se adiciono el reactivo antioxidante butil-hidroxi-tolueno BHT 0,1 mL. Reactivo catalizador FeCl₃ 0.1 mL, disolución tampón de HCl – glicocola a ph: 3.5 Solución Tampón 1,5 mL y acido2-tiobarbutirico TBA 1,5 ml. Se homogenizo en el tubo.

Se mantuvo la mezcla de la reacción por 60 minutos a 5 °C. Luego llevar a ebullición en baño de agua a 95 – 100 °C por 60 minutos, para desarrollar las coloraciones. (Anexo2)

Los tubos se tapan para evitar perdida de líquido. Posteriormente enfriar los tubos en baño con hielo, luego agregar 2,5 ml de butanol y 0.5 ml de agua destilada, mezclar agitando por un minuto y centrifugar (“Genesys 20”) a 4000 rpm x 10 minutos.

Finalmente se extrae las capas superiores /sobrenadantes que contienen los aductos (TBA-MDA) con el uso de una micropipeta 100 µl “Boeco” en un tubo limpio

(aproximadamente 2.5 a 3 ml) y seguidamente se observan las lecturas de las absorbancias, en el espectrofotómetro a 532 nm frente a un blanco de reactivos.

La determinación concentración de Malondialdehído se determina para cada grupo mediante la fórmula siguiente

$$y=0.0881x^{0.2497}$$

$$R^2 = 0.9768$$

INSTRUMENTOS DE RECOLECCION DE DATOS

Mediante la observación elaboramos una ficha en la cual registramos el tipo de muestra a utilizar, a absorbancia de concentración de malondialdehído (MDA) a 532 nm de las muestras (Anexo3)

VALIDEZ, CONFIABILIDAD DEL INSTRUMENTO Y RECOLECCION DE DATOS

En la presente investigación se utilizó una ficha de recolección de datos correspondiente al registro para la concentración de malondialdehído para cada espécimen de *Rattus rattus* var *albinus*, la misma que no necesito su validez y confiabilidad estadística

2.5 MÉTODOS DE ANÁLISIS DE DATOS

Para realizar adecuadamente el procesamiento de los datos que se obtuvieron experimentalmente, se utilizó el promedio, desviación estándar, tablas, gráficos pertenecientes de la Estadística de análisis medias. Estos resultados fueron procesados con el programa IBM-SPS versión 20, Excel 2013, y de este modo expresar los resultados al término de la investigación, se ha utilizado cuadros comparativos. Para evaluar si se muestra diferencia entre los promedios de los grupos de experimentación, desviación estándar en los 3 grupos empleados. Posteriormente se realizó la prueba de Kruskal-Wallis a una significancia de $p < 0.01$.

2.6 Aspectos éticos

Se aplicó las sugerencias de la guía de manejo de animales de laboratorio de los animales utilizados en experimentos. Dicha guía determina los cuidados y el tratamiento que deben recibir, desde la forma de alojarse en jaulas lo suficientemente grandes y en un entorno adaptado en este caso de los especímenes. Los métodos de sacrificio evito el dolor, sufrimiento y angustia innecesaria de los animales. Estipula también que solo personas capacitadas realizarán el sacrificio de los animales.²³

III. RESULTADOS

TABLA 1: Determinar la concentración de Malondialdehído en el tejido hepático en los distintos grupos: Control negativo

GRUPO CONTROL	MDA
(n)	($\mu\text{mol/L}$)
1	0.02
2	0.65
3	0.08
4	0.06
5	0.12
Promedio	0.19
Desviación Estándar	0.26

Donde:

Grupo Control=Grupo que solo se le administro suero fisiológico.

n= Numero de espécimen en el estudio realizado.

MDA= Malondialdehído

Valores que corresponden al Promedio y \pm Desviación Estándar.

TABLA 2: Determinar la concentración de Malondialdehído en el tejido hepático en los distintos grupos: Control positivo

GRUPO CONTROL POSITIVO (n)	MDA
	($\mu\text{mol/L}$)
1	1.3
2	2.71
3	1.73
4	1.19
5	2.91
Promedio	1.97
Desviación Estándar	0.8

Donde:

Grupo Positivo=Grupo que solo se le administro el fármaco hepatotóxico (paracetamol).

n= Numero de espécimen en el estudio realizado.

MDA= Malondialdehído

Valores que corresponden al Promedio y \pm Desviación Estándar.

TABLA 3: Determinar la concentración de Malondialdehído en el tejido hepático en los distintos grupos: Control positivo

GRUPO CON EXPERIMENTAL	MDA ($\mu\text{mol/L}$)
1	0.16
2	0.68
3	0.87
4	0.55
5	0.83
Promedio	0.62
Desviación Estándar	0.28

Donde:

Grupo Experimental=Grupo que solo se le administro el fármaco hepatotóxico (paracetamol) y el agente hepatoprotector (extracto hidroalcohólico perejil).

n= Numero de espécimen en el estudio realizado.

MDA= Malondialdehído

Valores que corresponden al Promedio y \pm Desviación Estándar.

TABLA 4: Comparación de la concentración de Malondialdehído en el tejido hepático en los distintos grupos: Control negativo, control positivo y grupo experimental a través de la prueba estadística Kruskal Wallis.

Grupos	Concentración de malondialdehído ($\mu\text{mol/L}$)	Significancia (p)
Control negativo	0.19 \pm 0.16	
Paracetamol	1.97 \pm 0.80	0,003**
Paracetamol + perejil	0.62 \pm 0.28	

**p<0.01 ; Prueba estadística Kruskal Wallis

IV. DISCUSIÓN

Entonces como se muestra en la tabla N°1, se registra que el grupo control no presenta mayor variación ya que no se le provoca ningún daño hepático, tampoco se le administrado ninguna dosis de paracetamol y extracto hidroalcohólico de *Petroselinum Crispum* , tan solo fue administrado por vía oral suero fisiológico y las condiciones de hacinamiento de los especímenes experimentales fueron las indicadas , ya no se manifestó cambios en sus peso por lo tanto al determinar la concentración de malondialdehído en el organismo, y como efecto del metabolismo celular normal también produce radicales libres que usualmente son por receptores endógenos que a la vez al unirse con los lípidos séricos y tisulares originando una peroxidación. La peroxidación lipídica que se puede observar en mínimos valores propios de su metabolismo a diferencia del grupo positivo y grupo experimental los cuales no solo se les administra suero fisiológico.

Como se muestra en la tabla 2, existe daño hepático que es producida al administrarse un agente toxico como es el paracetamol, ya por diversos autores descritos. Se evidencian estudios mostrando que el fármaco (acetaminofén) se metaboliza a nivel hepático dándose en distintas vías, una de las vías llevando a la reacción de conjugación con el ácido glucurónico, por otro lado la vía siguiente se une con el sulfato, esta reacción hace que no cause ningún daño dicho medicamento. Sin embargo, se muestra además una nueva reacción conllevando a la creación de N-acetil imidoquinona, mezcla que posee la cualidad de embestir nucleofílico a distintos elementos celulares. Los compuestos portadores de grupos sulfhídrico, como el glutatión, generan un fuerte resultado hepatoprotector, por tal motivo el suministro de N-acetil cisteína por vía endovenosa facilitando eludir lo que perjudicialmente como resultado ejerce el paracetamol generando radicales libres por los mismos metabolitos de dicho fármaco.²⁶ En muchos trabajos se han descrito, que si hay una elevada administración de paracetamol causa una necrosis hepática aguda²⁷, ya que este medicamento es el causante y principal generador de productos nocivos propios de su metabolismo. Y mediante la determinación de las especies reactivas al ácido tiobarbiturico (TBARS) utilizándolo como marcador de

la lipoperoxidacion debido a que los ácidos grasos poliinsaturados de las membranas celulares son los más sensibles al ser atacados por RL, podemos ver que la concentración de malondialdehído son valores mayores que del grupo control y efectivamente del grupo experimental. Este grupo positivo fue administrado las dosis máxima de 400mg/kg en especímenes de estudios para causar el daño hepático.

En la tabla 3 podemos ver que el acetaminofén, fármaco que siendo administrada unas cantidades elevadas, tiende a causar daño hepático provocando la generación de radicales libres, que se lleva a cabo justamente por este proceso. *Petroselinum Crispum* es un vegetal que posee dentro de su composición química aceites esenciales y flavonoides que estas ejercer un poder antioxidante en especial la luteolina,, apiina, aceites esenciales y la apigenina que estan presente en las hojas del perejil, siendo un flavonoide de baja toxicidad¹⁰. Y según lo manifiesta ²⁹ menciona que el perejil tiene como componente principal la luteolina y apigenina otorgándole el poder antioxidante, la cual esta asociada con la capacidad veras que tiene al acicalar, las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno básicamente por cohibir enzimas prooxidantes, son permanentes que se arraigan ocasionando daño a las estructuras lipídicas produciendo daño celular. La afección causada en el hígado valora de distintas maneras; siendo así uno de ellos, determinar la concentración de Malondialdehído. Así como podemos ver la tabla 3 efectivamente la suministración de elementos con características hepatoprotectoras y antioxidantes facilitaría descender el efecto perjudicial de dicho medicamento.

Los beneficios y propiedades que se le atribuyen al *Petroselinum Crispum* (Mill.) A.W. Hill (perejil) se debe a los componentes químicos que posee y que se han reportado como flavonoides (angelicina, luteolina, apigenina y algunos glucósidos) aceite esencial (apiol y miristicina) , cumarinas, así también como las vitaminas E y C, existe una elevada agrupación de ácido petroselínico, furanocumarinas, oleorresinas, proteínas, taninos y carbohidratos. De todos estos se debe además rescatar a los flavonoides, los cuales le brindan beneficios diuréticas, emenagogas, y antioxidante.

Así como también podemos analizar en la Tabla 4, en donde se evidencian resultados para determinar la concentración de Malondialdehído en el tejido hepático en los distintos grupos: Control negativo, control positivo(tratado con paracetamol) y grupo experimental(tratado con paracetamol y extracto de *Petroselinum Crispum*) según la prueba de Kruskal- Wallis, el tercer grupo que viene hacer el grupo experimental al cual se le administro paracetamol y perejil se evidencio como resultados favorables que existe un descenso de concentración de Malondialdehído a diferencia del segundo grupo de especímenes al que solo se le administro el fármaco(paracetamol) se ha mostrado gran concentración de Malondialdehído, lo cual observamos que guarda relación al decir que el paracetamol si es un agente hepatotóxico. Entonces según los resultados obtenidos se evidencia que hay significancia, ya que el grupo experimental arrojaron valores disminuidos, los más bajos, lo que nos demuestra que efectivamente si se ha logrado ejercer un deseable resultado, evidenciando que este vegetal tiene como resultado ser hepatoprotector y a su vez la capacidad antioxidante que este posee.

Como se puede observar en la Tabla N° 4 el grupo control positivo (paracetamol 400 mg/kg) presentó niveles de malondialdehído en tejido hepático y mayores que el grupo control y experimental, este aumento de Malondialdehído es resultado de la destrucción de radicales libres que se da por la biotransformación del acetaminofén. Se recomienda y se sugiere tomar en cuenta que, la suministración de acetaminofén(paracetamol) tiende a causar daño en el hígado ,a través de los radicales libres que son formados en el organismo en especial a nivel hepático los cuales estos tienen la peculiaridad de oxidar a las grasa(lípidos) que normalmente estas se encuentran en las membranas plasmáticas pues como productos crean sustancias, como el malondialdehído que reacciona con el ácido tiobarbiturico (TBARS), lo cual para la determinación de TBARS en el triturado del tejido (hígado) existe única forma de valorar el daño que ejerce el acetaminofén a nivel hepático. Entonces en el presente trabajo, las especies reactivas al tiobarbiturico (TBARS) evidencia diferencia significativa en los grupos trabajados: Grupo control(al que se le administro solo suero fisiológico), el grupo positivo (que se le suministro paracetamol) y finalmente el grupo experimental (se le administro paracetamol y perejil), afirmando que el grupo experimental arrojó valores más bajos, resultado que valdría señalar como actividad hepatoprotectora y antioxidante.

Estudio Publicado por Luzmila Troncoso¹⁵, Emilio Guija coinciden con los resultados que se ha obtenido en esta presente investigación, finalizando que *Petroselinum Crispum* posee una actividad hepatoprotector.

Así mismo la determinación de especies reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) es empleado como un marcador de lipoperoxidación, ya que los ácidos grasos poliinsaturados presentes en las membranas celulares vienen hacer los más propensos de ser agredidos por radicales libres. Así como podemos notar en la tabla N°4, el segundo grupo(tratado con 400mg/kg de paracetamol) muestra niveles de TBARS a nivel hepático más elevados que en el grupo experimental(administrado paracetamol y perejil), este acrecentó de las reacciones de Tiobarbiturico es un resultado de la coexistencia de radicales libres que derivan con facilidad de las alteraciones del acetaminofén y el agotamiento del GSH en el tejido hepático ,estos resultados también fueron plasmados en la investigación que fue realizado por Troncoso¹⁵ en el cual redacta en su estudio que también existió un incremento de Malondialdeído a nivel hepático y que demostró que el alimento vegetal como el perejil es un agente hepatoprotector.

Es por ello que al no existir muchas evidencias con respecto a este alimento se impulsa a investigar sobre plantas medicinales y de los diversos efectos farmacológicos es en nuestra región unos de los pilares más importantes en la búsqueda de alternativas y opciones terapéuticas en medicina y que a su vez aprovechen la base tecnológica y productiva local, es decir, las plantas nativas y de uso común, ya que son ampliamente usadas por la mayoría de nuestra población tanto urbana como rural.

El perejil es un vegetal con muchos atributos para la salud, ya que posee propiedades antioxidantes y hepatoprotectoras, además cabe mencionar que no es un vegetal toxico, ya que se ha logrado realizar un estudio en el que se administró infusión, extracto acuoso y hidroalcohólico de perejil a especímenes (*Rattus rattus var albinus*), no causando una mortalidad una dosis hasta 3200mg/kg como máximo. Además que también se logró determinar en humanos, administrándose una dosis de 80g en 2 litros de agua dejando en infusión por 5 minutos.

V. CONCLUSIONES

Este estudio concluye afirmando que:

- La comparación de estos dos grupos evidencio que el *Petroselinum Crispum* es un agente hepatoprotector ante un daño perjudicial tejido hepático ante fármacos hepatotóxico así como el acetaminofén.
- La concentración de Malondialdehido en el tejido hepático del grupo control negativo (tratado solo con suero fisiológico) es de $0.19 \pm 0.16 \mu\text{mol/L}$.
- La concentración de Malondialdehido en el tejido hepático del grupo control positivo (inducido hepatotoxicidad con Paracetamol) es de $1.97 \pm 0.80 \mu\text{mol/L}$.
- La concentración de Malondialdehido en el tejido hepático del grupo control experimental (inducido la hepatotoxicidad con Paracetamol y extracto hidroalcohólico de *Petroselinum Crispum*) es de $0.62 \pm 0.28 \mu\text{mol/L}$.
- Existe diferencia significativa al determinar la concentración de Malondialdehido en el tejido hepático, siendo, el grupo experimental (inducido la hepatotoxicidad con Paracetamol y extracto hidroalcohólico de *Petroselinum Crispum*) posee una actividad protectora del hígado siendo muy efectiva a este nivel hepático ya que la concentración de malondialdehido es menor en este grupo de $0.62 \pm 0.28 \mu\text{mol/L}$, a diferencia del grupo control positivo la concentración de malondialdehido es mayor de $1.97 \pm 0.80 \mu\text{mol/L}$ lo cual indica que el paracetamol si es un agente hepatotóxico .
- El *Petroselinum Crispum* si es un agente protector ante la hepatotoxicidad causada en el hígado por el fármaco más común de venta libre como el paracetamol en *Rattus rattuas var albinus*.

VI. RECOMENDACIONES

- Difundir este estudio realizado de esta investigación servirá de gran utilidad esta averiguación básica para los profesionales de la salud con el fin de adiestrar a la población sobre el consumo de este vegetal, ya que a su vez es muy accesible a todos los ciudadanos, y así contribuir con la población a prevenir distintas enfermedades que se manifiestan hoy en día así como: fallo hepático agudo, cirrosis hepática, hígado graso, cáncer, enfermedades consideradas con intoxicación hepática .
- Recomendar esta investigación sobre el poder nocivo que tiene el paracetamol y su acción tóxica del hígado, conllevando a un daño hepático, así como la acción hepatoprotectora de *Petroselinum Crispum*.
- Finalmente se recomendaría que esta investigación sea desarrollado en vivo en los futuros estudios para así demostrar que efectivamente si se ejerce efecto hepatoprotector y que se logra un descenso considerable en cuando al estrés oxidativo y lograr evitar el daño hepático causado por el fármaco acetaminofén , así mismo de ahora en adelante optar por este alimento y que forme parte de nuestra alimentación en el hogar tal como es este vegetal *Petroselinum Crispum* para obtener así una mejoría en la salud, este vegetal es accesible en distintos lugares de nuestro país además.
- Motivar a desarrollar una nueva investigación incluyendo marcadores hepáticos que muestre significancia con una población amplia y grande, adicionando otros indicadores para determinar el efecto Hepatoprotector del vegetal.

REFERENCIAS

1. MINSA. niveles y estructura de la mortalidad general en el país, Lima: Oficina General de Estadística e Informática; 2013.
2. CEPAL. Informe de actividades del Centro Latinoamericano y Caribeño de Demografía (CELADE)- División de Población de la CEPAL durante el período 2013-2014. Chile: ONU; 2014.
3. Hernández J, Valero H, Gil R. 23 Especies vegetales medicinales de uso frecuente en la población. Rev Fac Farma. 2002;44(2):51-8.
4. Romero-Fernandez W, Batista-Castro Z, Lucca MD, Ruano A, García-Barceló M, Rivera-Cervantes M, et al. El 1, 2, 3 de la experimentación con animales de laboratorio. Rev Peru Med Exp Salud Pública. (6 de mayo de 2018) ; 33(2):288-99.
5. Giraldo LFG. Propuesta para Colombia de un estatuto en la experimentación con animales. Escritos. 24(53):411.
6. Pinillos M. Novedades en el tratamiento de la intoxicación por paracetamol. [citado 29 de marzo de 2018]; Disponible en: <http://www.fetoc.es/presentaciones/Paracetamol%20Dr%20Pinillos.pdf>
7. Tejada Cifuentes F. Hepatotoxicidad por Fármacos. Rev Clínica Med Fam. 2010;3 (3):177–191.
8. OMS. Medicamentos esenciales y productos de salud [Internet]. 2004. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5422s/6.1.2.html>
9. Bower WA, Johns M, Margolis HS, Williams IT, Bell BP. Population-Based Surveillance for Acute Liver Failure. Am J Gastroenterol. 1 de febrero de 2018;102(11):2459-63.

10. Ochoa, A., Gonzalez, Y. and Viso, F. (2006). *Las reacciones adversas de las plantas medicinales y sus interacciones con medicamentos*. [online] bvs.sld.cu. Available at: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol10_04_06/san12406.htm [Accessed 19 Sep. 2018].

 11. Veloz-Villacrés V, Kayna D. Determinación de la actividad hepatoprotectora de Boldo (*Peumus bolbus*) en ratas (*Ratus novergicus*) con intoxicación hepática inducida por paracetamol. Disponible en: <http://dspace.espoch.edu.ec/handle/123456789/2474>

 12. Yovera, E. EFECTO PROTECTOR DEL EXTRACTO ACUOSO DE LAS HOJAS DE *Petroselinum Crispum* “Perejil” EN LA TOXICIDAD HEPÁTICA INDUCIDA POR ISONIAZIDA EN RATAS HOLTZMAN HEMBRA [Licenciatura]. Universidad Mayor de San Marcos; 2015.

 13. Olivares Huamán JL. Efecto protector del extracto acuoso de las hojas de *Perejil Petroselinum crispum* » en la toxicidad hepática inducida por rifampicina en ratas holtzman hembra. 2015 [citado 7 de mayo de 2018]; Disponible en: <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/4026>

 14. Ochoa C, Granda C, Chapoñan M, Borja R, Borjas P, Ortiz J, et al. Efecto Protector de *Petroselinum crispum* en ratas con toxicidad hepática inducida por Paracetamol. *Cienc E Investig Medico EstudLatinoam* [Internet]. . Disponible en: <http://www.cimel.felsocem.net/index.php/CIMEL/article/viewArticle/159>

 15. Troncoso L, Guija E, Quiroz K. Capacidad antioxidante de la *Beta vulgaris* L. var. *Crassa* (Betarraga). Libro de resúmenes. I Congreso Internacional y VII Congreso Peruano de Nutrición “Alimentación y Nutrición para una Vida Saludable”. Lima, Perú: Sociedad Peruana de Nutrición; 2004
- Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v68n4/a08v68n4>

16. Leon G. Valores hematológicos y bioquímicos de las ratas Sprague Dawley producidas en Cenpalab, Cenp SPRD. Disponible en : <file:///C:/Users/USER/Desktop/TESIS/111101.pdf>
17. Guevara Vásquez. Mantilla Rodríguez. Determinar el efecto infuso de *Petroselinum Crispum* (perejil) en un modelo animal de insuficiencia hepática inducida por paracetamol en ratas albinas. Revista Científica de la Facultad de Farmacia Y bioquímica de la Universidad Nacional de Trujillo. Farmaciencia 2014
18. Centro de Toxicología de Veracruz. Guía de diagnóstico y tratamiento de intoxicación por paracetamol. 2014.
19. Sisamon I. Acerca de la Hepatotoxicidad del Paracetamol. Rev Hosp Priv Comunidad. Disponible en: <http://www2.hpc.org.ar/images/revista/300-v6n2p42.pdf>
20. Ortiz-Pereda V, López M, Arroita A, Aguilera L, Azkue J, Torre-Mollinedo F, et al. Antiinflamatorios no esteroideos y paracetamol en el tratamiento del dolor. Gac Médica Bilbao. 2007;104(4):148–155
21. Troncoso L, Nolberto V, Oliveira G, Torrealva L, Guija H, Quiroz K. Estudio fitoquímico del *Petroselinum sativum* (perejil): Separación y caracterización de fracciones con capacidad antioxidante. Libro de resúmenes. III Jornadas Científicas Sanfernandinas y VI Jornadas de Investigación en Salud. An Fac Med. 2004;65 Supl 1:S20
22. Díaz L. Métodos para medir el daño oxidativo. Rev Cubana Med Milit [en línea]. 2010 29(3):192-98. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mil/vol29_3_00/mil07300.htm
23. Troncoso.L; Leguía E(2007) "Efecto antioxidante y hepatoprotector del *petrosilium sativum* (perejil) en rata, con intoxicación hepática inducida por paracetamol"

24. Hong Y, L Yeah. S. L Chang C.Y .., & Hu, M, L(2000). Total plasma malondialdehyde levels in 16 Taiwanese college students determined by various thiobarbituric acid test and improved high- performance liquid chromatography-based method. Clinical biochemistry, 33(8). 619-625. Visto en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009912000001776>.
25. Yanavilca M, Amelia R, Rosales Fernández AL, Tarmeño C, Alberto R, Fuentes Paredes F de M. Guía de manejo y cuidado de animales de laboratorio: ratón. InstNac Salud [Internet]. 2008; Disponible en http://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/otrpubs/pdf/GUIA_ANIMALES_RATON.pdf
26. Laudicina D, Marnett L. Enhancement of hydroperoxide-dependent lipid peroxidation in rat liver microsomes by ascorbic acid. Arch Biochem Biophys. 1990;278:73-80
27. Davidson D, Eastham W. Acute liver necrosis following overdosage of paracetamol. Brit Med J. 1966;2:497-9.
28. Ministerio de salud, instituto Nacional de Salud y Centro Nacional de Alimentación y Nutrición. TABLAS PERUANAS PERUANA DE COMPOSICION DE ALIMENTOS. 8va Edición[24-25 páginas] disponible en: <http://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/otrpubs/pdf/Tabla%20de%20Alimentos.pdf>
29. Pérez C. Plantas y hierbas para el hígado graso. Natura alternativa. Argentina: 2009. Fecha de acceso: 15 de noviembre del 2018. Disponible : en:<http://www.naturalalternativa.net/plantas-y-hierbas-para-el-higado-graso/>

ANEXOS

ANEXO 1

VALOR NUTRICIONAL DEL PEREJIL (*Petroselinum Crispum*) SEGUN LAS TABLAS PERUANAS DE COMPOSICION DE ALIMENTOS²⁸

ALIMENTO	PEREJIL
ENERGIA Kcal	41
ENERGIA kJ	172
AGUA gr	82
PROTEINAS gr	4.8
GRASA TOTAL gr	0.7
CARBOHIDRATOS TOTALES gr	9.9
CARBOHIDRATOS DISPONIBLES gr	6.6
FIBRA DIETETICA gr	3.3
CENIZAS gr	2.6
CALCIO mg	202
FOSFORO mg	76
ZINC mg	1.07
HIERRO mg	8.7
B CAROTENO TOTAL ug	-
VITAMINA A ug	421
TIAMINA mg	0.07
RIBOFLAVINA mg	0.32
NIACINA mg	2.87
VITAMINA C mg	95.8
ACIDO FOLICO ug	-
SODIO mg	-
POTASIO mg	-

ANEXO 2

PREPARACION D ELOS REACTIVOS.

CURVA DE CALIBRACION DE MALONDIALDEHIDO (MDA)

Preparación de soluciones madre de TMP

Reactivo: 1,1,3,3 tetrametóxiopropano (TMP)

1 mol de TMP -----> 164.20 g de TMP

1 ml de sol de TMP -----> 0,99 g TMP

20 μ L de sol TMP -----> X

$$X = 20 \times 10^{-3} \text{ ml} \times 0.99 \text{ g} / 1 \text{ mL}$$

$$X = 0.0198 \text{ g TMP}$$

1 mol de TMP -----> 164.20 g TMP

X moles de TMP -----> 0.0198 g TMP

$$X = 0,00012058 \text{ moles de TMP}$$

120,58 μ moles (20 μ L TMP) -----diluir-----> 100 ml solución
(Solución madre 1)

X -----> 1 mL solución

$$X = 1,2058 \text{ } \mu\text{moles}$$

1.2058 μ moles (1 ml sol) + 9 ml Tampón -----> 10 ml
(Solución madre 2, 120 μ mol/L)

Reactivo catalizador (FeCl₃)

2.7 gr de FeCl₃ → 1000 ml H₂O

X → 200 ml

X = 0.54 gr FeCl₃

ACIDO TIOBARBITURICO

5 gr TBA → 1000 ml H₂O

X → 250 ml H₂O

X → 1.25 gr TBA

Dodecilsulfato de sodio

0.3 gr → 100

X → 250 ml

X = 0.75 gr (Detergente)

REACTIVO ANTIOXIDANTE**BUTIL-HIDROXI-TOLUENO (BHT)**

2.2 gr BHT → 1000 ml etanol

X → 250 ml etanol

X = 0.55 gr BHT

DISOLUCION TAMPON DE HCL – GLICOCOLA A pH: 3.5

15.01 gr → 1000 ml H₂O

X → 100 ml H₂O

X = 1.501 gr GLICINA

ANEXO 3

Registro del Peso de la rata antes del tratamiento

Pesos	Código de la rata					DIA
	R1	R2	R3	R4	R5	
GRUPO CONTROL NEGATIVO						
GRUPO CONTROL POSITIVO						
PARACETAMOL MAS PEREJIL						

ANEXO 4

Tabla 4.1. Cuadro de recolección de datos sobre la concentración de malondialdehído hepático por el método de colorimétrico de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS).

GRUPO CONTROL NEGATIVO (Suero fisiológico)	% 532nm
1	0.034
2	0.079
3	0.047
4	0.044
5	0.052

Tabla 4.2. Cuadro de recolección de datos sobre la concentración de malondialdehído hepático por el método de colorimétrico de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS).

GRUPO CONTROL POSITIVO(paracetamol)	% 532nm
1	0.094
2	0.113
3	0.101
4	0.092
5	0.115

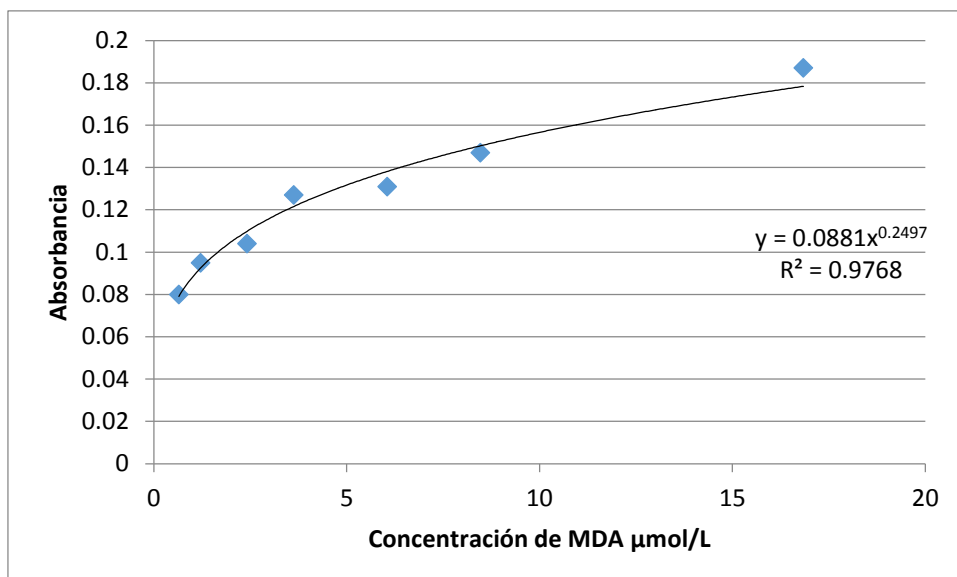
Tabla 4.3. Cuadro de recolección de datos sobre la concentración de malondialdehído hepático por el método de colorimétrico de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS).

GRUPO EXPERIMENTAL (PARACETAMOL+Perejil)	% 532nm
1	0.056
2	0.080
3	0.085
4	0.076

5	0.084
---	-------

ANEXO 5

Gráfico de la curva de calibración de MALONDIALDEHIDO.



ANEXO 6

Cuadro para determinar la curva de calibración de malondialdehido por el método de colorimétrico de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS).

Concentración de MDA ($\mu\text{mol/L}$)	ABSORBANCIA
0.65	0.08
1.21	0.095
2.42	0.104
3.63	0.127
6.05	0.131
8.47	0.147
16.84	0.187

TABLA 1: Comparacion de la concentración de Malondialdehido en el tejido hepático en los distintos grupos: Control negativo, control positivo y grupo experimental a través de la prueba estadística Kruskal Wallis.

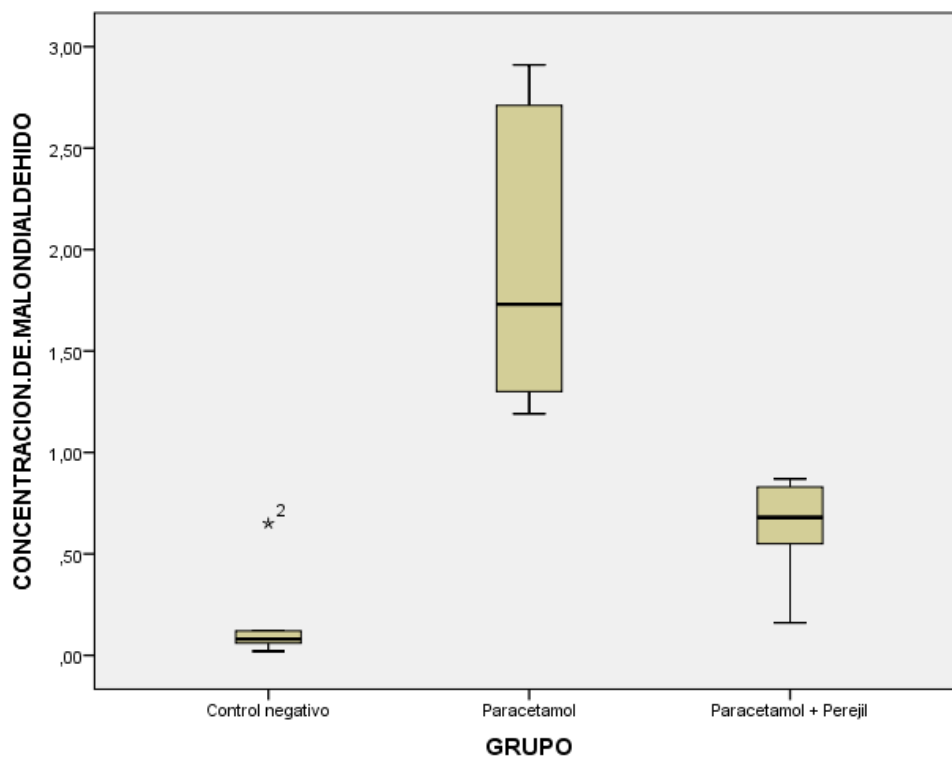
Grupos	X±ds	Significancia
Control negativo	0.19 ± 0.16	
Paracetamol	1.97 ± 0.80	0,003**
Paracetamol + perejil	0.62 ± 0.28	

**p<0.01 ; Prueba estadística Kruskal Wallis

11.580 Chi-cuadrado

2 gl

Sig. Asintótica = .003



ANEXO 7 : FOTOGRAFIAS DE LOS PROCEDIMIENTOS Y METODOLOGÍA UTILZADOS EN EL TRABAJO INVESTIGACION IMÁGENES PARA OBTENER EL EXTRACTO ETANOLICO DEL PEREJIL

1. Perejil



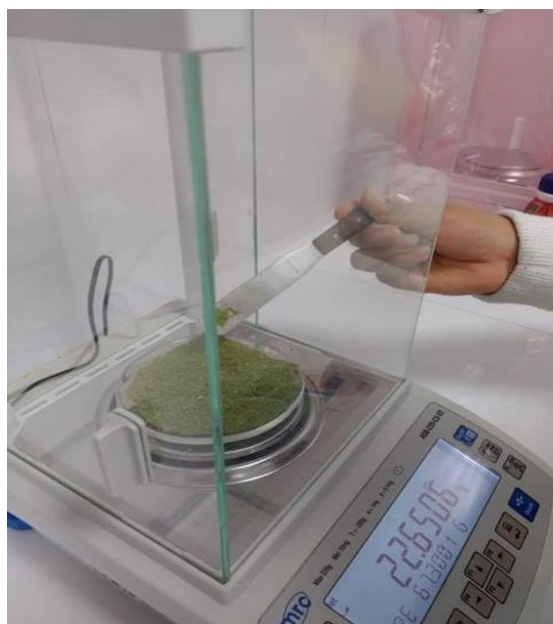
2. Selección inocua del perejil siendo colocados en una fuente de cartón



3. Muestra es colocada en la estufa por 12 días



5. Pulverizado y Pesado de Perejil



7. Filtración después de macerar



6. Lectura de Grados Brix



FOTOGRAFIAS EN EL SONDEO, DEGOLLAMIENTO DE LOS ESPECIMENES Y LECTURAS DE CONCENTRACIONES DE MDA

8. Asesoramiento en la técnica de sondeo



PROTOCOLOGO

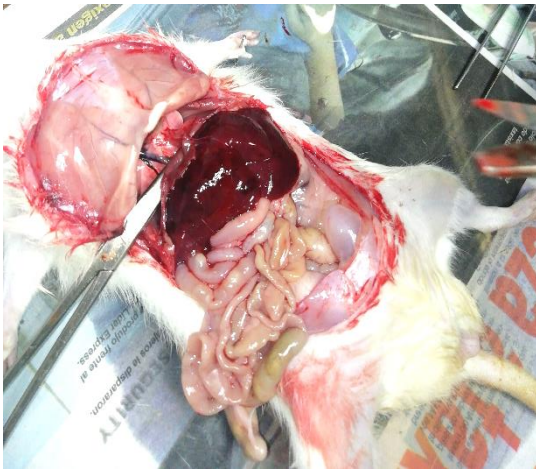
10. Inyección de ketamina



9. Se limpia la parte abdominal de preferencia con una rasuradora para evitar contagio con el órgano a trabajar

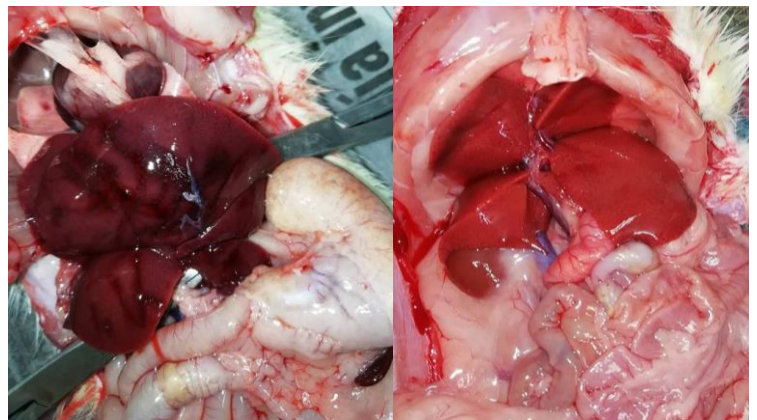


11. Se procede a cortar tejido cuidadosamente para obtener el órgano (hígado)



Hígado administrado
solo paracetamol

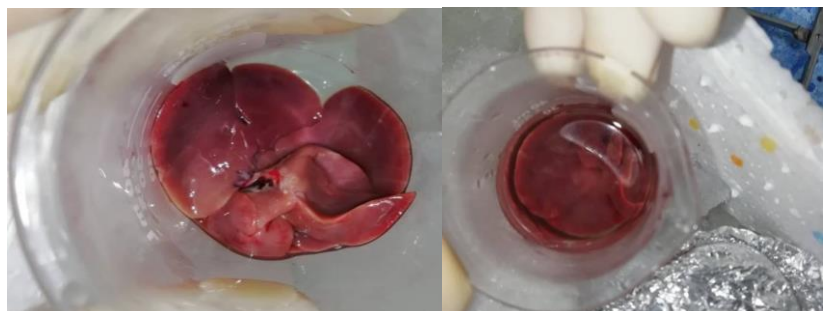
Hígado administrado
paracetamol y perejil



12. El órgano es colocado en vaso de precipitación con suero fisiológico y en hielo



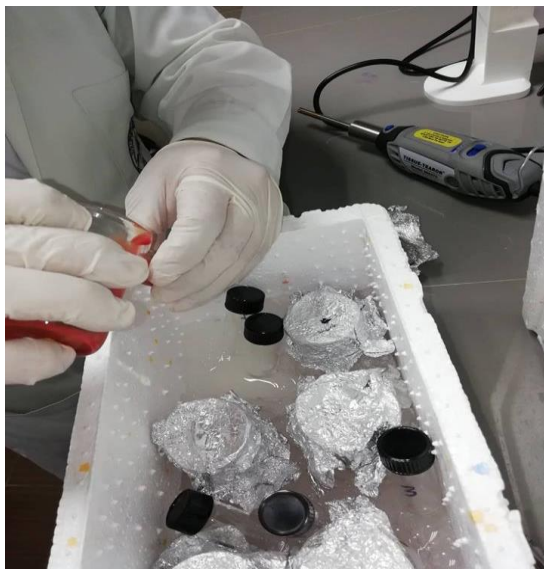
13. Se procede a separar muestras extrañas adherentes al tejido o residuos de grasa, se lava y se cubre con papel aluminio. Tal como en la imagen 12.



14. Se procede a homogenizar el tejido previo a un triturado.



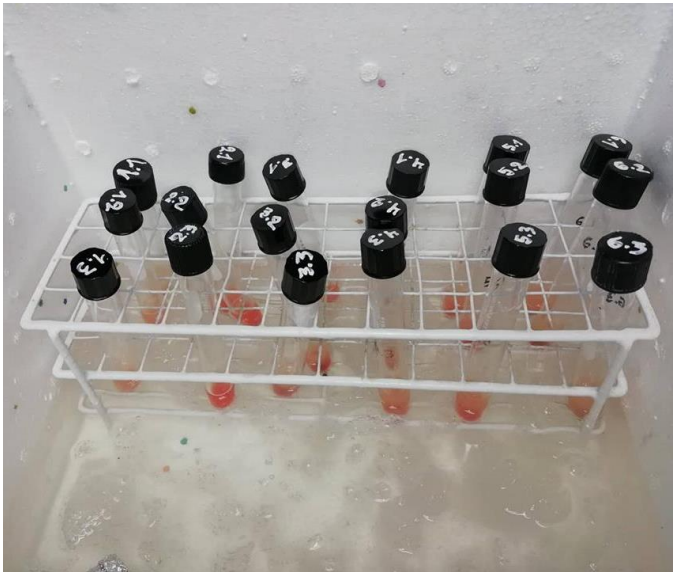
15. SE colca en tubos para centrifugar por un tiempo de 10 minutos , después se agregan los reactivos



16. Luego se lleva a ebullicion por 60 minutos



17. Posteriormente se enfrían los tubos en hielo, se agrega butanol, y H₂O destilada



18. Finalmente se extraen los sobrenadantes



19. Se leen las absorbancias en el espectrofotómetro



Anexo 8. Certificado sanitario del bioterio del INS

		INSTITUTO NACIONAL DE SALUD CENTRO NACIONAL DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS COORDINACIÓN DE BIOTERIO	
CERTIFICADO SANITARIO N°		246- 2018	
Producto	: Rata Albina	Lote N°	: R – 09- 2018
Especie	: <u>Rattus norvegicus</u>	Cantidad	: 24
Cepa	: Holtzman	Edad	: 2 meses ½
Peso	: 200 a 250 g.	Sexo	: machos
G.R.	: 036390	Destino	: Dioses Larrea, Edson E.
Lima		Trujillo	
:		07-09-2018	
<p>El Médico Veterinario, que suscribe, Arturo Rosales Fernández, Coordinador de Bioterio Certifica, que los animales arriba descritos se encuentran en buenas condiciones sanitarias *.</p> <p>*Referencia : PR.T-CNPB-153, Procedimiento para el ingreso, Cuarentena y Control Sanitario para Animales de Experimentación.</p> <p>Chorrillos, 07 de septiembre del 2018 (Fecha de atención y emisión del certificado)</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: flex-end;"><div><p>NOTA : El Bioterio no se hace responsable por el estado de los animales, una vez que éstos egresan del mismo.</p></div><div style="text-align: right;"> M.V. Arturo Rosales Fernández C.M.V.P. 1586</div></div>			

Anexo 9 . Solicitud de permiso del uso de los laboratorios de investigación



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

"AÑO DEL DIÁLOGO Y LA RECONCILIACIÓN NACIONAL"

Trujillo, 18 de Setiembre de 2018

Directora de la escuela de nutrición:

Dra. Maria Gallo Ancajima

Presente:

Es grato dirigimos a Ud. para, saludarle cordialmente y al mismo tiempo manifestarle con respecto a la presente solicitud para que nos autorice hacer uso de los laboratorios con el objetivo de realizar nuestros proyectos de trabajo de investigación.

Esta actividad pertenece al curso del proyecto de investigación del X ciclo que imparten los docentes Mg. Jorge Díaz Ortega y la Dra. Milly Otiniano García quienes aprueban la realización de este trabajo. Para realizar dicha actividad se hará uso de lo siguiente:

N	Estudiante	Trabajo de investigación	Materiales/Equipos	Horario
1	Dioses Larrea Edson Eduardo	EFFECTO DEL NASTURTIUM OFFICINALE SOBRE LA CONCENTRACIÓN DE MALONDIALDEHIDO HEPATICO EN RATTUS RATTUS VAR ALBINUS CON AGENTE HEPATOTOXICO	Balanza analítica, refrigerador, espectrofotometro, cocina eléctrica, rotavapor, horno eléctrico, homogenizador de tejidos, balanza de animales, centrifuga, pipetas, provetas, tubos de ensayo, vasos de precipitación, micropipetas.	LUNES Laboratorio de investigación S/N de 2:00 pm hasta las 6:20 pm y Aula V 107 de 6:20 pm a 10:00 pm MARTES V 106 3:40 pm a más.
2	Rodriguez Valderrama Lucy Meredith	EFFECTO DEL PETROCILIUM CRISPIUM SOBRE LA CONCENTRACIÓN DE MALONDIALDEHIDO HEPATICO EN RATTUS RATTUS VAR ALBINUS CON AGENTE HEPATOTOXICO	Balanza analítica, refrigerador, espectrofotometro, cocina eléctrica, rotavapor, horno eléctrico, homogenizador de tejidos, balanza de animales, centrifuga, pipetas, provetas, tubos de ensayo, vasos de precipitación, micropipetas.	LUNES Laboratorio de investigación S/N de 2:00 pm hasta las 6:20 pm y Aula V 107 de 6:20 pm a 10:00 pm MARTES V 106 3:40 pm a más.

T. 18.9.18
Mg. Margarita C. Ojeda
Dióscoro bernal
asesoramiento y
facilidades a
los tesis



Atentamente,

Los tesisistas

Margarita C. Ojeda
Mg. Margarita C. Ojeda Pereda
RESPONSABLE DE LABORATORIOS
DE NUTRICIÓN

